

原 著 成人発症微小変化型ネフローゼ症候群の検討 —発症時年齢と長期予後の関連—

昭和大学藤が丘病院腎臓内科

小向 大輔* 吉村吾志夫

福島県立医科大学 臨床研究イノベーションセンター

長谷川 毅

富士吉田市立病院内科

廣 瀬 真

抄録：成人発症微小変化型ネフローゼ症候群（成人 MCNS）のステロイド反応性や長期予後についての報告は少ない。当施設において腎生検で診断した成人 MCNS 68 例について、寛解導入期間（治療開始から完全寛解までの期間）および寛解維持期間（完全寛解から初回再発までの期間）と、年齢をはじめとする患者背景因子との関連について解析した。年齢の中央値で若年群と高齢群の2群に分け寛解導入期間と寛解維持期間を Kaplan-Meier 法で解析したところ高齢群で寛解導入が有意に遅延していた。COX 比例ハザードモデルを用いて寛解導入期間と寛解維持期間をそれぞれ従属変数とし、発症時の年齢、性別、血清アルブミン値、推定糸球体濾過量（estimated Glomerular Filtration rate : eGFR）、一日尿タンパク排泄量、ステロイドパルス療法施行を独立変数として解析した結果、高齢群、男性、eGFR 低下が寛解導入遅延と相関を示した。一方で寛解維持期間と関連する因子はこれらの変数の中には認めなかった。治療内容、再発様式、累積 prednisolone 投与量は両群間に差を認めなかったが経過観察期間中の細菌感染症の頻度は高齢群で有意に増加していた。MCNS はステロイド薬への感受性が高く、本研究においても 68 例全例で少なくとも一度は完全寛解に到達し得たが、63.2 % で再発がみられ、累積 prednisolone 投与量は経過観察 3 年目においても更に増加傾向を認めており、高齢群においても若年群と同様に増加する傾向が見られた。高齢者においては感染症をはじめとする有害事象に注意する必要がある。初期治療の段階から積極的な免疫抑制剤の併用によりステロイド薬の累積投与量を抑えるなど新たな治療レジメン開発の必要があると考えられた。

キーワード：微小変化型ネフローゼ症候群、年齢、ステロイド反応性

微小変化型ネフローゼ症候群（Minimal change nephrotic syndrome : MCNS）は成人発症の一次性ネフローゼ症候群の 10 ～ 16 % を占める^{1,2)}。その臨床的特徴や長期予後、治療反応性についての知見は小児領域で豊富な蓄積があるが、成人発症例についての報告は少ない。MCNS は副腎皮質ステロイド薬に対する反応が良好であり、腎機能障害の悪化がない予後良好な疾患とされている。一方、再発率が高く、ステロイド薬を含む種々の免疫抑制剤の長期使用が必要となる症例が見られ、その結果生じる副作用が大きな問題となる。ステロイド反応性や再発様式などの長期的な臨床経過を予測する因子に

ついては不明な点が多い。

成人 MCNS の治療上の問題点として年齢が挙げられる。特に高齢者ではネフローゼ状態による栄養状態の悪化に加えてステロイド薬使用による異化亢進が助長されるため、寛解導入が容易であっても治療後の筋力の著しい低下や感染症やステロイド糖尿病などの代謝異常を招き、回復に長期を要したり全身状態が重篤になる症例が見られる。このため MCNS 治療において、年齢が治療反応性と予後にどのように関わっているかを検討することが重要である。今回私達は当施設の成人発症 MCNS において寛解導入期間と寛解維持期間に年齢が関与する因

*責任著者

子であるかどうか、また観察期間における有害事象と年齢との関連を解析した。

研究方法

1. 患者選択

2000 年 12 月から 2014 年 2 月まで当科で腎生検が施行された 909 例からネフローゼ症候群の診断基準（一日尿タンパク量 3.5 g/日以上、血清アルブミン濃度 3.0 g/dl 未満）を満たし、組織学的に MCNS と診断された 15 歳以上の 68 例を抽出した。

2. データ収集

診療録から年齢、性別、現病歴、アレルギー歴を含む既往歴、家族歴などの背景情報、入院時の身長、体重、血圧などの基礎的データを収集した。初回ネフローゼ発症時の初診時採血データから血清アルブミン値、血清クレアチニン値、血清総コレステロール値を収集した。また入院後の初回の 24 時間蓄尿から一日尿タンパク排泄量、尿量の結果を収集した。治療については初期治療として prednisolone 投与量、ステロイドパルス療法施行の有無とその回数、初回治療後の経過観察期間におけるステロイド投与経過についてデータ収集を行った。また経過観察期間中の有害事象についてカルテ記述の範囲内で収集を行った。

3. 定義

ネフローゼ症候群の診断は日本腎臓学会のネフローゼ症候群診断基準に拠った。MCNS の病理組織学的定義として光学顕微鏡所見でメサングウム細胞の顕著な増殖あるいは分節状糸球体硬化を認めず、電子顕微鏡で明らかな electron dense deposit を認めず上皮細胞の足突起癒合が見られることを条件とした。蛍光抗体法では明らかな免疫グロブリンや補体の陽性所見が認められないことを原則としたが、IgA 沈着例については臨床的な病態像が MCNS に合致しその他の糸球体病変が見られないという前提において IgA 沈着症の合併として解析対象とした。完全寛解は一日尿タンパク排泄量が 0.3 g/日未満あるいは尿試験紙法での尿タンパク反応が陰性であることとした。再発は随時尿における尿タンパク / クレアチニン比 (g/g・Cre 比) が 1.0 以上であること、またはステロイド薬の再開あるいは増量、その他の免疫抑制剤使用追加時と定義した。4 週間のステロイド薬使用によっても寛解に至

らないものをステロイド抵抗性と定義し、ステロイド薬減量あるいは中止後 4 週以内に再発するものをステロイド依存性と定義した。再発様式の定義として 1 年間に 4 回以上あるいは 6 か月以内に 2 回以上の再発を示すものを頻回再発型、それ以外の再発を非頻回再発型と定義した³⁾。

4. スタディ・デザイン

本研究は単施設による後方視的コホート研究である。始めに対象症例における年齢、性別、高血圧やアレルギー疾患の有無の割合、発症時採血検査、一日尿蛋白排泄量の背景因子について年齢の中央値 41 歳以下の群（若年群）と 42 歳以上（高齢群）の 2 群において解析を行った。寛解導入期間（治療開始から完全寛解達成まで）に関連する因子および寛解から再発までの寛解維持期間に関連する因子について、COX 比例ハザードモデルを用いて単変量および多変量解析を行った。年齢群別の長期予後を検討する目的でステロイド薬に対する反応性と再発様式、経過観察期間中の有害事象（心血管イベント、感染症、不眠および精神症状、骨折、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、ステロイド糖尿病、高血圧新規発症、悪性腫瘍新規発症）について群間の比較を行った。連続変数の比較には Wilcoxon の順位検定を用い、カテゴリー変数の比較ではフィッシャーの正確確立検定を用いた。統計解析はデータ解析環境 R を使用した⁴⁾。本研究は当院の臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

対象患者の基礎データを Table 1 に示す。全体では平均年齢 43.6 歳で男性の割合がやや多かった。高血圧は 23.5%、発症時の血尿は 11.8% に認めた。アレルギー歴は 16 例、23.5% に認めた。アレルギー性疾患の内訳として花粉症を含むアレルギー性鼻炎が 8 例、アトピー性皮膚炎が 4 例、食物アレルギーが 4 例、薬剤アレルギーが 2 例、気管支喘息が 2 例、アナフィラキシーショックの既往が 1 例に見られ、5 例で上記アレルギー疾患が重複して見られた。血清クレアチニン値、血清アルブミン値、一日尿タンパク排泄量の平均はそれぞれ 1.15 mg/dl、1.89 g/dl、7.92 g/日であった。患者年齢の中央値が 41 歳であったため 41 歳以下（若年群）と 42 歳以上（高

Table 1 Characteristics of patients

Variables	Overall	Younger	Older	p*
No. of patients	68	35	33	
Mean (SD) age at onset (years)	43.6 (18.5)	28.2 (8.7)	59.9 (9.37)	< 0.001
Gender (male/female)	41/27	22/13	19/14	0.844
Hypertension (%)	16 (23.5)	7 (20.0)	9 (27.3)	0.674
Microhematuria (%)	8 (11.8)	4 (11.4)	4 (12.1)	1.000
Allergic history (%)	16 (23.5)	8 (22.9)	8 (24.2)	1.000
Mean (SD) Serum creatinine (mg/dl)	1.15 (0.78)	1.13 (0.79)	1.16 (0.78)	0.864
Mean (SD) estimated GFR (ml/min/1.73m ²)	63.0 (28.8)	68.6 (30.8)	57.0 (25.5)	0.097
Mean (SD) Serum albumin (g/dl)	1.89 (0.62)	1.86 (0.60)	1.93 (0.65)	0.644
Mean (SD) Serum cholesterol (mg/dl)	473.4 (149.2)	507.5 (161.6)	436.9 (127.5)	0.071
Mean (SD) Urine protein (g/day) ^a	7.9 (5.7)	9.14 (6.15)	6.63 (5.06)	0.071
Median [IQR] duration of follow-up (day)	1820 [1187-2755]	1656 [1039-2333]	2195 [1281-2910]	0.175

^aIt was measured by first 24 hours urine collection from admission.

GFR: glomerular filtration rate, IQR: interquartile range

年齢群)の2群間で基礎データを比較したところ、いずれのパラメーターに於いても統計学的有意差は認めなかった。

2. 初回治療

全例でステロイド薬による治療が行われた。初回寛解導入時の治療内容を Table 2 (A) に示す。全体では 33 例 (48.5%) に初回寛解導入にステロイドパルス療法が施行された。ステロイドパルス療法は methylprednisolone 500 mg 3 日間を 1 クールとしたが、1000 mg 3 日間を 1 クールとしたものが 4 例、250 mg 3 日間を 1 クールとしたものが 1 例存在した。初回寛解導入として Cyclosporin と prednisolone の併用を行った症例を 4 例認めた。年齢別の治療内容に統計学的な差異は見られなかった。

3. 寛解導入期間に関連する因子の検討

治療後 1 年以内に全例の寛解導入が可能であった。寛解導入期間の中央値は 13.0 日、最短が 4 日、最長 346 日であった。若年群と高齢群の累積寛解率曲線を Fig. 1 に示す。両群間の寛解率の差をログランク検定で解析したところ、有意差を持って高齢群において寛解導入が遅延していた。治療開始時点での寛解導入期間を予測する因子を検討するために COX 比例ハザードモデルを用いた解析を行った。寛解導入期間を従属変数とし年齢、性別、血清アルブミン値、eGFR、一日尿タンパク排泄量、ステロイドパルス療法を独立変数として単変量解析を行っ

たところ高年齢、eGFR 低下が寛解導入を遅延させる因子として関連していた。(Table 3) 各々の因子を独立変数として多変量解析を行ったところ、高年齢、男性、eGFR 低下が寛解遅延因子として統計学的に有意であった。

4. 寛解維持期間に関連する因子の検討

寛解導入時から初回再発までの期間を寛解維持期間と定義し、寛解維持期間に関連する因子の検討を行った。全経過観察期間中に 68 例中 43 例 (63.2%) で再発が見られた。寛解維持期間は最短で 18 日、最長で 4116 日であり中央値は 606 日であった。年齢別の 2 群間における累積再発率曲線を Fig 2 に示す。ログランク検定では若年群と高齢群で累積再発率に有意差はなかった。寛解維持期間を従属変数とし年齢、性別、血清アルブミン値 (発症時)、eGFR (発症時)、一日尿蛋白排泄量 (発症時) をそれぞれ独立変数として COX 比例ハザードモデルを用い単変量、および多変量解析を行ったところ、いずれの変数も有意な関連を認めなかった (Table 3)。

5. 再発様式とステロイド感受性の検討

全体の検討ではステロイド依存性を 22 例 (32.4%) に認め、ステロイド抵抗性を 17 例 (25.0%) に認めた。ステロイド依存性は年齢層別の差異を認めなかったが、ステロイド抵抗性は高齢群で有意に多かった。経過観察期間中に 43 例の再発を認め、そのうち 15 例 (22.1%) が頻回再発型を呈した。再

Table 2 Initial therapy (A), corticosteroid responsiveness and relapse pattern (B) in younger and older patients

A

Initial therapy	Overall (n = 68)	Younger (n = 35)	Older (n = 33)	P
Oral prednisolone alone (%)	31 (45.6)	14 (40.0)	17 (51.5)	
Mean (SD) PSL dose (mg/kg/day)	0.68 (0.16)	0.69 (0.13)	0.67 (0.18)	0.782
Methylprednisolone pulse (%)	33 (48.5)	19 (54.3)	14 (42.4)	
Frequency		1 time: 16 2 times: 3	1 time: 11 2 times: 3	
Mean (SD) PSL dose (mg/kg/day)	0.80 (0.21)	0.76 (0.19)	0.84 (0.23)	0.318
Cyclosporin combination (%)	4 (5.9)	2 (5.7)	2 (6.1)	
Mean (SD) PSL dose (mg/kg/day)	0.39 (0.08)	0.34 (0.01)	0.44 (0.09)	0.262
Albumin administration	34 (50.0)	18 (52.9)	16 (48.5)	0.904

B

	Overall (n = 68) n (%)	Younger (n = 35) n (%)	Older (n = 33) n (%)	p
Corticosteroid-responsiveness				
Dependence	22 (32.4)	9 (25.7)	13 (39.4)	0.344
Resistance	17 (25.0)	4 (11.4)	13 (39.4)	0.017
Relapse pattern				
Non relapse	25 (36.8)	15 (42.9)	10 (30.3)	0.411
Infrequent relapse	28 (41.2)	12 (34.3)	16 (48.5)	0.346
Frequent relapse	15 (22.1)	8 (22.9)	7 (21.2)	1

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone

発様式と各年齢群との間に有意な関連は認めなかった (Table 2).

6. 経過観察期間中の累積 prednisolone 投与量と有害事象

各年齢群における累積 prednisolone 投与量を Fig. 3 に示す. 治療開始から 3 年までの観察期間中で両群間に prednisolone 投与量に差は見られなかった. 有害事象とその年齢別の頻度を Table 4 に示す. 全経過観察期間中, 死亡例は 1 例で直接死因は脳出血であった. 細菌感染は 12 例 (18.2%) と高頻度に見られ, 高齢群で有意に頻度が高かった. ステロイド糖尿病は 10 例 (15.2%) で高齢群で多い傾向が見られたが統計学的に有意差は認めなかった. ステロイド精神病の頻度は若年者に多い傾向が見られた. 骨粗鬆症, 骨折, 無菌性大腿骨頭壊死の

頻度は年齢群別の差異は見出せなかった.

考 察

今回の検討により成人 MCNS 症例において高齢が寛解導入遅延の独立した予測因子であることが示された. また経過観察期間において細菌感染, 真菌感染, ステロイド糖尿病, 肝機能障害の発症頻度が全体の 10% 以上と高率であり, なかでも細菌感染症が高齢群において有意に増加することが示された. 経過観察期間におけるこれらの有害事象の頻度についての記述的報告は少なく, 重要な臨床的情報といえる.

成人 MCNS において, 高齢が寛解導入の遅延と関連することを示す報告は複数見られる⁵⁻⁸⁾. しかしながらいずれの報告も性別, 血清アルブミン, 尿

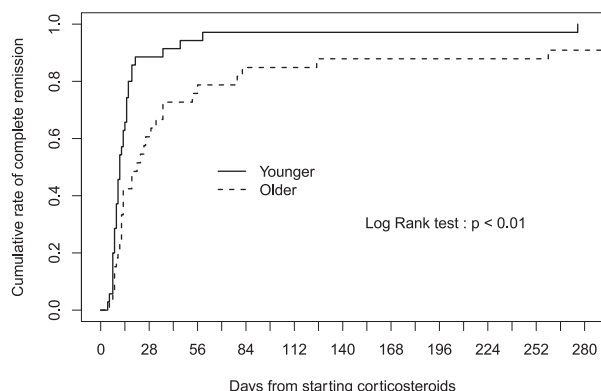


Fig. 1 Cumulative rate of complete remission in younger and older patients

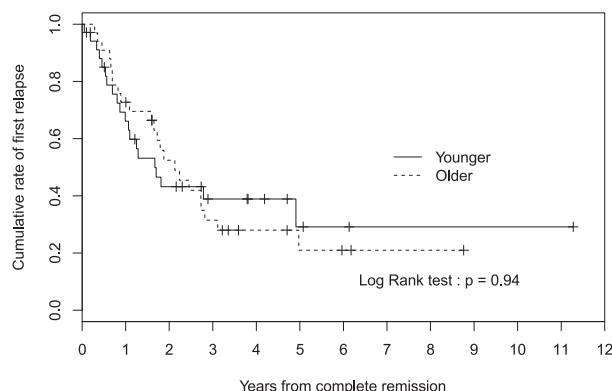


Fig. 2 Cumulative rate of first relapse in younger and older patients

Table 3 Predictors of first remission (A) and first relapse (B)

	Univariate model		Multivariate model	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
A				
Gender (male = 0, female = 1)	1.34 (0.94-1.90)	0.110	1.50 (1.01-2.22)	0.043*
Age (per 1 year)	0.984 (0.971-0.997)	0.013*	0.98 (0.96-0.99)	0.007*
Serum albumin (per 1 g/dl)	0.87 (0.57-1.30)	0.483	0.99 (0.64-1.53)	0.946
Estimated GFR (per 1 ml/min/1.73m ²)	1.01 (1.01-1.02)	0.002*	1.01 (1.00-1.02)	0.017*
Urinary protein (per 1 g/day)	1.01 (0.96-1.05)	0.800	1.00 (0.95-1.06)	0.922
mPSL pulse (versus oral PSL alone)	0.90 (0.64-1.26)	0.534	0.83 (0.55-1.25)	0.375
B				
	Univariate model		Multivariate model	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Gender (male = 0, female = 1)	0.97 (0.63-1.49)	0.110	1.01 (0.65-1.58)	0.962
Age (per 1 year)	0.99 (0.98-1.01)	0.507	0.99 (0.97-1.01)	0.333
Serum albumin (per 1 g/dl)	0.86 (0.50-1.46)	0.569	0.84 (0.46-1.51)	0.559
Estimated GFR (per 1 ml/min/1.73m ²)	0.99 (0.98-1.00)	0.151	0.99 (0.94-1.06)	0.146
Urinary protein (per 1 g/day)	1.01 (0.96-1.06)	0.613	1.00 (0.94-1.06)	0.943
mPSL pulse (versus oral PSL alone)	1.32 (0.86-2.01)	0.206	1.14 (0.70-1.84)	0.602

HR: Hazard ratio, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone

蛋白排泄量などによる統計学的補正が行われておらず、年齢が寛解導入遅延に独立して関与するかどうかは不明であった。近年 Shinzawa らは多施設における 142 例の成人 MCNS を検討し、年齢とステロイドパルス療法が寛解導入を早めることに独立して関与することを報告しており、これは本研究の結果を支持するものである⁹⁾。年齢に伴う寛解導入遅延についての病因的検討は十分なされていない。ステロイド剤の T 細胞に及ぼす影響の差や MCNS の病因とされる透過因子 (permeability factor) の年齢

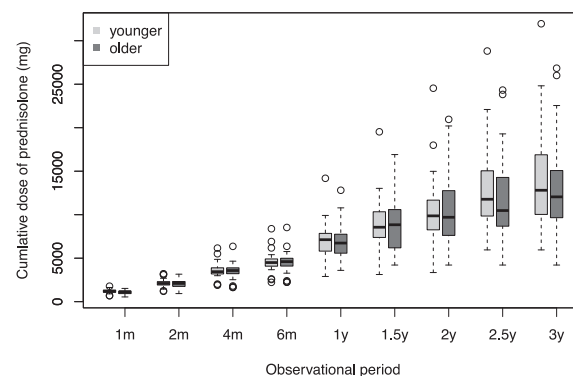


Fig. 3 Cumulative dose of prednisolone during observational periods

Table 4 Adverse event during observational periods

	Overall (n = 68)	Younger (n = 35)	Older (n = 33)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Death due to cerebral bleeding	1 (1.5)	0 (0)	1 (3.1)	0.976
GI bleeding	1 (1.5)	0 (0)	1 (3.1)	0.976
Thrombosis	1 (1.5)	1 (2.9)	0 (0)	1.000
Insomnia	4 (6.1)	2 (5.9)	2 (6.2)	1.000
Psychosis	6 (9.1)	5 (14.7)	1 (3.1)	0.227
Steroids induced diabetes	10 (15.2)	2 (5.9)	8 (25.0)	0.069
Bacterial infection	12 (18.2)	2 (5.9)	10 (31.2)	0.019
Viral infection	7 (10.6)	4 (11.8)	3 (9.4)	1.000
Fungal infection	5 (7.6)	1 (2.9)	4 (12.5)	0.317
Liver dysfunction	8 (12.1)	5 (14.7)	3 (9.4)	0.775
De novo malignancy	3 (4.5)	0 (0)	3 (9.4)	0.216
Cataract	3 (4.5)	0 (0)	3 (9.4)	0.216
Glaucoma	1 (1.5)	1 (2.9)	0 (0)	1.000
Osteoporosis	1 (1.5)	1 (2.9)	0 (0)	1.000
Fracture	3 (4.5)	1 (2.9)	2 (6.2)	0.957
Femoral head avascular necrosis	2 (3.0)	1 (2.9)	1 (3.1)	1.000

による作用の違いやクリアランスの違いが考えられる¹⁰⁾。また薬物動態の違いとしてステロイド剤の生物学的利用能 (Bioavailability) や分布容積の違いによって薬効の差が生じている可能性が考えられる^{11, 12)}。いずれの要因も直接的に寛解導入遅延との関連を検討した研究はなく、今後の検討課題であろう。再発は全体の 63.2 % に認めており寛解導入後 3 年目までに再発する例が多かったが、頻回再発型やステロイド抵抗性の頻度については年齢別の差異を認めなかった。年齢と再発率についての報告は様々である。年齢と再発とは関連はないとする報告⁶⁾はあるが、若年ほど再発しやすいとする報告が優勢である^{5, 8, 9, 13, 14)}。これらの報告はいずれもステロイド薬やその他の免疫抑制薬の投与経過についての記述が乏しく、再発率と治療内容に関する検討がされていない。本研究においては、ステロイド累積投与量は治療開始後 3 年目においても増加傾向を認めたものの年齢別の差異は検出されていない。小児領域においては初期治療期間が再発率に関係することが示されており、治療期間が短いほど再発率が高くなるため少なくとも 3 か月のステロイド薬使用が推奨されている¹⁵⁾。成人においてステロイド投与量と投与期間が再発率に関与しているかを検討している報告はない。Shinzawa らは年齢層別にステロイド薬の

累積投与量を治療後 5 年目まで評価し、高齢になるほど初回再発率が低くステロイド薬の累積投与量が少ないことを示している⁹⁾。よって、少なくとも上記の報告と我々の結果から判断して、ステロイド累積投与量の多い事が再発抑制につながるという証拠は現在のところないと言える。

観察期間中に死亡が確認されたのは脳出血による 1 例のみであった。感染症は細菌感染症のリスクが高齢群で高く、Shinzawa らの報告と同様であった⁹⁾。ステロイド糖尿病の頻度も 10 人 (15.2 %) に見られ高齢者に多い傾向が見られたものの統計学的な有意差はなかった。この結果は Takei らの報告¹⁶⁾ (82 人中 14 人, 17.1 %) と同程度であるが、その一方で Waldman ら 17 は 95 人中 1 人のみでステロイド糖尿病の発症が見られたと報告しており、頻度にはかなりばらつきが見られる。ステロイド治療期間は日本では一般的に 1 年以上使用されることが多い一方で、海外では 6 か月程度の短期間で終了される場合も多く、上述の報告でも平均ステロイド薬使用期間が 26.6 週 (約 6.2 か月) であることが関係している可能性がある。MCNS の寛解導入治療中の肝機能障害についての報告はこれまでない。寛解導入治療中の肝機能障害は種々の薬剤性肝機能障害やステロイド薬による脂質代謝障害、脂肪肝の発症

などが関係していると思われる。本研究の症例における肝機能障害は必ずしもすべて原因が特定できている訳ではないが、ビスホスホネート製剤やST合剤などが使用される症例が多く、薬剤性肝機能障害のリスクは比較的高いと考えられる。若年群と高齢群で累積 prednisolone 投与量に差異が見られないことは高齢者に対しても積極的な治療が行われていることを示すものと言えるが、感染症等の有害事象を増加させる一因と考えられ、初期治療から免疫抑制剤を積極的に併用するなどの新たなレジメンの開発が必要と思われる。

本研究は単施設において診療録を基礎情報とした後方視的研究であり、成人発症 MCNS の臨床経過として一般化することには慎重でなければならない。少数例の検討であるために寛解導入期間や寛解維持期間に関与する因子や年齢群毎の有害事象発生頻度の違いを検出する統計学的検出力が不足している。多施設でより多くの症例についての検討が必要であろう。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:157-171.
- 2) Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, *et al.* The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:647-651.
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌. 2011;32:78-122.
- 4) R Development Core Team. R: A language environment for statistical computing. 2012. <http://www.r-project.org> (accessed 2012, February 15)
- 5) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, *et al.* Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986; 29:1215-1223.
- 6) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol.* 1988;8:291-297.
- 7) Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2192-2201.
- 8) Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, *et al.* Adult-onset minimal change disease among taiwanese: Clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol.* 2001;21:28-34.
- 9) Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, *et al.* Age and prediction of remission and relapse of proteinuria and corticosteroid-related adverse events in adult-onset minimal-change disease: A retrospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:839-847.
- 10) Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, *et al.* A glomerular permeability factor produced by human t cell hybridomas. *Kidney Int.* 1991;40: 453-460.
- 11) Frey FJ, Frey BM. Altered plasma protein-binding of prednisolone in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1984;3: 339-348.
- 12) Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin pharmacokinet.* 1990;19:126-146.
- 13) Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, *et al.* Minimal change nephrotic syndrome in adults: Response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis.* 1991;17: 687-692.
- 14) Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, *et al.* Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:503-512.
- 15) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD001533.
- 16) Takei T, Koike M, Suzuki K, *et al.* The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:214-217.
- 17) Waldman M, Crew RJ, Valeri A, *et al.* Adult minimal-change disease: Clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:445-453

THE ASSOCIATION BETWEEN ONSET AGE AND LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ADULT-ONSET MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME

Daisuke KOMUKAI and Ashio YOSHIMURA

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan

Takeshi HASEGAWA

Center for Innovative Research for Communities and Clinical Excellence (CIRC2LE),
Fukushima Medical University

Makoto HIROSE

Fujiyoshida Municipal Medical Center

Abstract — Although minimal change nephrotic syndrome (MCNS) is one of the common glomerular diseases in adults, its responsiveness to therapy and the long-term prognosis remain unclear. We conducted a single center retrospective cohort study aimed to determine the predictors of time to complete remission and first relapse and the long-term prognosis including relapse patterns and adverse events during observational periods. We selected 68 consecutive patients diagnosed with MCNS by renal biopsy. Based on the clinical records, system reviews, past history and baseline characteristics at onset were measured. The cumulative dose of prednisolone, the day of first relapse, and the frequency of relapses were also collected. All patients achieved complete remission within 1 year. Kaplan-Meier analysis showed the median time to complete remission was significantly longer in older patients (> 42 years) than in younger patients (< 41 years) [21 (13–36) days versus 11 (9–15) days, $p < 0.01$ by the log-rank test]. In Cox proportional hazard analysis, the hazard ratio for achieving complete remission in the increase of a year of age was 0.98 (95% CI, 0.96 to 0.99, $p < 0.007$). Time to first relapse was not different between younger patients and older patients in Kaplan-Meier analysis and age at onset was not a significant predictor of relapse in Cox analysis. The use of methylprednisolone pulse therapy during induction therapy, the relapse pattern, and cumulative prednisolone dose did not differ between younger patients and older patients. The adverse events of bacterial infection during the observational period were more frequent in older patients than in younger patients, however other events did not differ between the groups. In conclusion, older age at onset was independently correlated with a longer time to remission and it was an important risk for bacterial infection.

Key words: minimal change nephrotic syndrome, acute kidney injury, corticosteroid responsiveness

〔受付：11月26日，受理：12月17日，2014〕